

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **26 MAI 2000**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

21. MAI 1999

99 06517

21 MAI 1999

1

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX
2 Place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS CEDEX 09

n° du pouvoir permanent

références du correspondant

téléphone

BFF 99/0267

53-20-14-20

date

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Isomères de tétramides du complexe de gadolinium de l'acide
(1,4,7,10-tétrazacyclododécane) 1,4,7,10-tétra(2-glutarique) leur procédé de préparation
et leur application en imagerie médicale.

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

GUERBET

Forme juridique

Nationalité (s)

Française

Adresse (s) complète (s)

15, rue des Vanesses 93420 VILLEPINTRE

Pays

FR

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande

n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

CABINET LAVOIX

M. MONCHENY n° 92.1179

H. 0001 0001 n° 921186

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

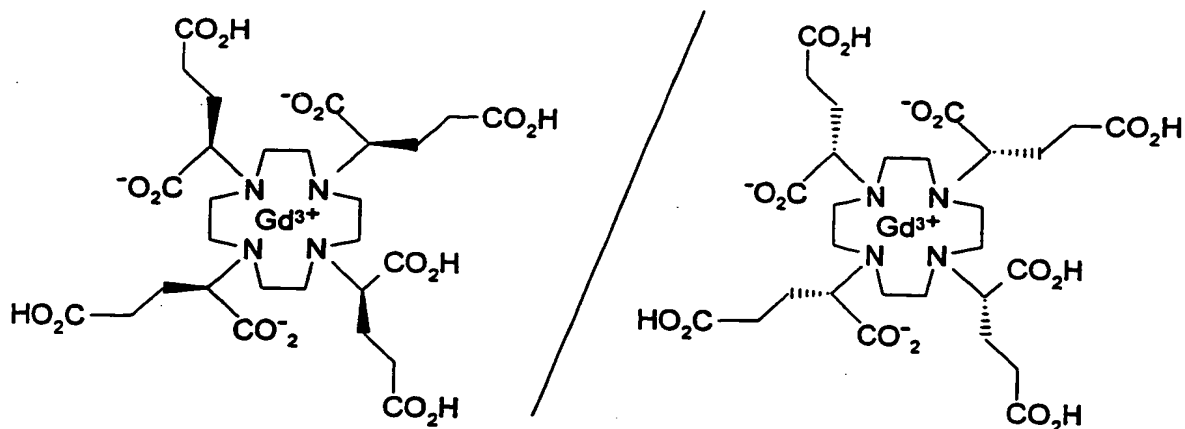
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

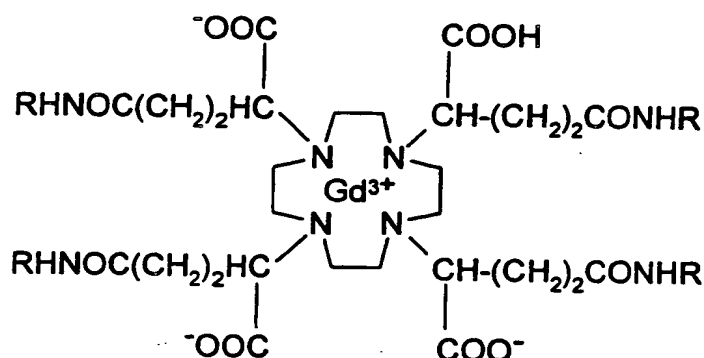
DB 113 W / 260899

| | | | |
|--|----------------------|--|--|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | BFF 99/0267 | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 99 06517 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) | | | |
| Isomères de tétramides du complexe de gadolinium de l'acide (1,4,7,10-tétrazacyclododécane) 1,4,7,10-tétra(2-glutarique) leur procédé de préparation et leur application en imagerie médicale. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : | | | |
| GUERBET | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page-N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | ROUSSEAU Olivier | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | 18 Avenue du Val d'Aunette | |
| | Code postal et ville | 60300 SENLIS FRANCE | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | SIMONOT Christian | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | 43 rue Alphonse Penaud | |
| | Code postal et ville | 75020 PARIS FRANCE | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | Paris, le 27 Janvier 2000 M. MONCHENY n° 92.1179 | |

La présente invention concerne les tétramides, dérivés d la paire d'énantiomères RRRR/SSSS du tétra-(α -carboxyéthyl)gadotérate représenté par les formules

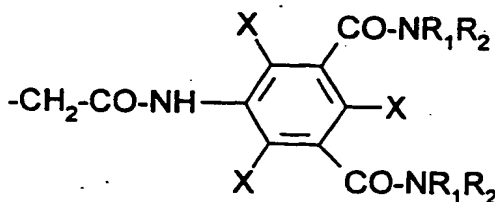


Il est décrit dans EP0661279 que les amides de formule II

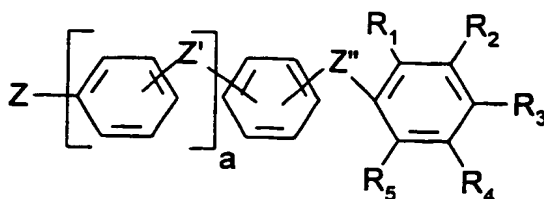


dans lesquelles R est un groupe hydrophile volumineux de masse moléculaire supérieure à 200 présentent une relaxivité longitudinale r_1 nettement supérieure à celles des chelates ne portant pas le groupe latéral volumineux $(CH_2)_2CONHR$ et peuvent être utilisés comme produits de contraste en imagerie diagnostique par résonance magnétique..

WO97/01359 concerne les produits de formule II dans laquelle R est un groupe de formule



La demande EP 98 403108 du 9 Décembre 1998, concerne les produits de formule II dans laquelle R est un groupe

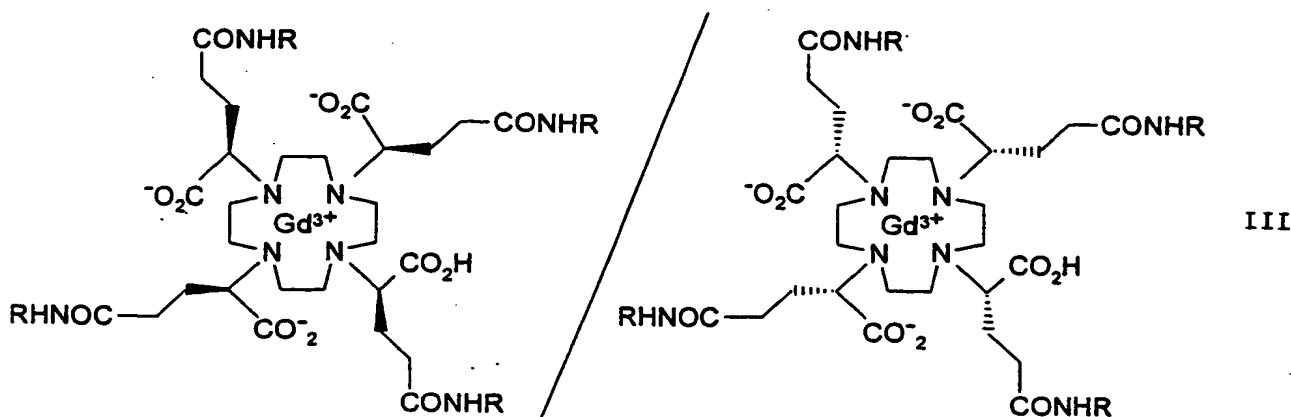


On sait que la relaxivité r_1 d'un chelate de gadolinium est une fonction complexe de différents facteurs, plus ou moins indépendants, dont les temps de corrélation électronique, de corrélation de rotation et d'échange d'eau, facteurs qui dépendent notamment de la structure spatiale de l'agent chelateur autour du cation paramagnétique, de telle sorte que 2 stéréoisomères peuvent avoir des relaxivités sensiblement différentes.

Par ailleurs, la reproductibilité, en termes d'efficacité et de toxicité entre lots de fabrication successifs, des caractéristiques spécifiques d'un produit pharmaceutique, est impérative et peut être difficile à assurer en présence de nombreux stéréoisomères du fait de leurs différences sensibles de réactivité chimique et de propriétés physiques.

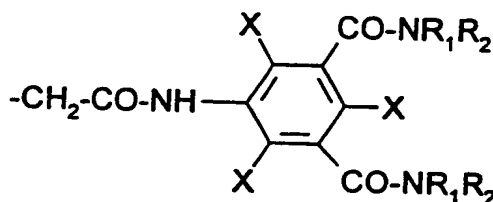
Il était donc souhaitable de trouver un procédé qui permette, au stade industriel dans des conditions économiques acceptables, d'obtenir un mélange de stéréoisomères des amides de formule II en proportions parfaitement définies, et donc d'isoler avec de bons rendements un des composés racémiques possibles débarrassé des autres stéréoisomères et présentant une relaxivité r_1 intéressante dans la gamme des champs actuellement utilisés en clinique, à savoir entre 0,5 et 1,5 Tesla.

Les composés racémiques selon l'invention sont représentés par les formules III

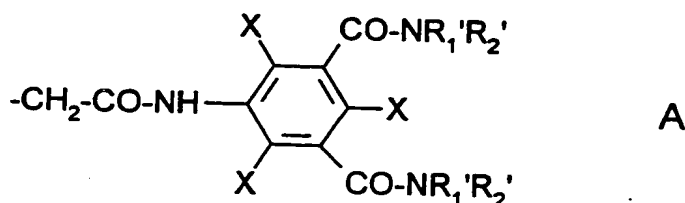


dans laquelle R représente un groupe phényle ou alkyle en (C₁-C₈), substitués ou interrompus par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes phényle, alkyle, oxy, amino ou amido, substitués ou non par alkyle, les groupes phényles pouvant être substitués par OH, Br, Cl, I, (C₁-C₈)alkyle, (C₁-C₈)alkylèneoxy, NO₂, NR_xR_y, NR_xCOR_y, CONR_xR_y, COOR_x,R_x et R_y étant (C₁-C₈)alkyle ou H
 et les groupes alkyle, linéaires ou ramifiés ou cycliques, pouvant être hydroxylés, ainsi que les sels de ces acides avec des bases minérales ou organiques, telles que NaOH, KOH, N-méthylglucamine, tris-hydroxyméthylaminométhane, lysine ou diéthanol- amine.

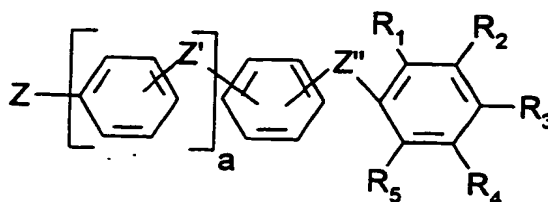
Parmi ceux-ci on préfère les composés dans lesquels R est un groupe de formule



dans lequel X est Br ou I; R₁ est H, (C₁-C₃)alkyle ou (C₂-C₈)mono- ou polyhydroxyalkyle et R₂ est (C₂-C₈)mono- ou polyhydroxyalkyle, ou bien R₁ est H et R₂ est un groupe de formule



X étant tel que défini ci-dessus et R'₁, R'₂ prenant l'une quelconque des significations données pour R₁, R₂, à l'exclusion de A, étant entendu que -CO-NR₁R₂ ou -CO-NR'₁R'₂ comportent au moins deux groupes hydroxyles, et ceux dans lesquels R est un groupe



dans lequel a est 1 ou 2

Z est une liaison, CH_2 , CH_2CONH ou $(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}$

Z' est une liaison, O, S, NQ, CH_2 , CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ ou CO-NQ- CH_2 -CONQ

Z'' est CO-NQ, NQ-CO ou CO-NQ- CH_2 -CO-NQ, NQ-CO- CH_2 -NQ-CO

5 avec Q est H ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, éventuellement hydroxylé

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi H, Br, Cl, I, CO-NQ $_1$ Q $_2$ ou N(Q $_1$)-CO-Q $_2$ et Q $_1$ et Q $_2$, identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkyl}$, éventuellement hydroxylés, éventuellement interrompus par un atome d'oxygène, de telle sorte que Q $_1$ et Q $_2$ comportent à eux deux de 4 à 10

10 groupes OH,

étant entendu qu'au moins 1, et au plus 2 groupes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , sont des groupes amides.

Les composés racémiques de l'invention peuvent être préparés par une méthode connue en soi, par action de l'amine RNH_2 sur la paire de complexes des octaacides énantiomères de formule I, en solution aqueuse, avec un agent activant

15 les fonctions carboxyliques, dans les conditions classiques des condensations peptidiques, comme décrit dans les brevets précédemment cités; pour les mélanges d'isomères.

Certains des isomères de l'acide 1,4,7,10-(tétraazacyclododécane) 1,4,7,10-tétra(2-glutarique) obtenus par hydrolyse des esters éthyliques correspondants séparés par chromatographie liquide sur silice et cristallisation dans l'eau, ont été décrits par Judith A.K. Howard et Coll. dans Chem. Commun. 1381-1382 (1998).

On a maintenant trouvé un procédé industrialisable qui permet d'obtenir à partir du mélange des stéréoisomères du complexe de gadolinium de cet octaamide, résultant de la substitution par une méthode classique des atomes d'azote du 1,4,7,10-(tétraazacyclododécane), la paire d'énantiomères RRRR/SSSS. Il consiste à effectuer l'isomérisation par un simple chauffage en solution aqueuse, à pH acide, de préférence entre 2 et 4,5 et mieux entre 2,5 et 3,5 et à une température supérieure à

30 70°C, de préférence à 90°C et mieux au reflux de la solution, pendant le temps nécessaire pour obtenir le composé racémique de l'invention soit de quelques heures à quelques jours, notamment 35 à 45 heures à l'ébullition vers pH 3.

Le mélange des stéréoisomères de départ peut être obtenu par action du composé de formule $R'OOC-CHX-(CH_2)_2-COOR'$ dans lequel $R' = H$ ou $(C_1-C_3)alkyle$ et X représente un groupe partant dans une substitution nucléophil notamm nt par

10 L'homme du métier choisira lors d'essais préalables la concentration de la solution, le pH, la température et la durée du chauffage pour réaliser une isomérisation totale, sans décomposition notable, notamment en fonction du produit et de la quantité traitée.

Il est surprenant que dans ces conditions le chelate ne soit pas décomplexé et que la décomposition du ligand soit négligeable et qu'en outre, la paire d'énantiomères finalement isolée comprennent moins de 15% des 3 paires

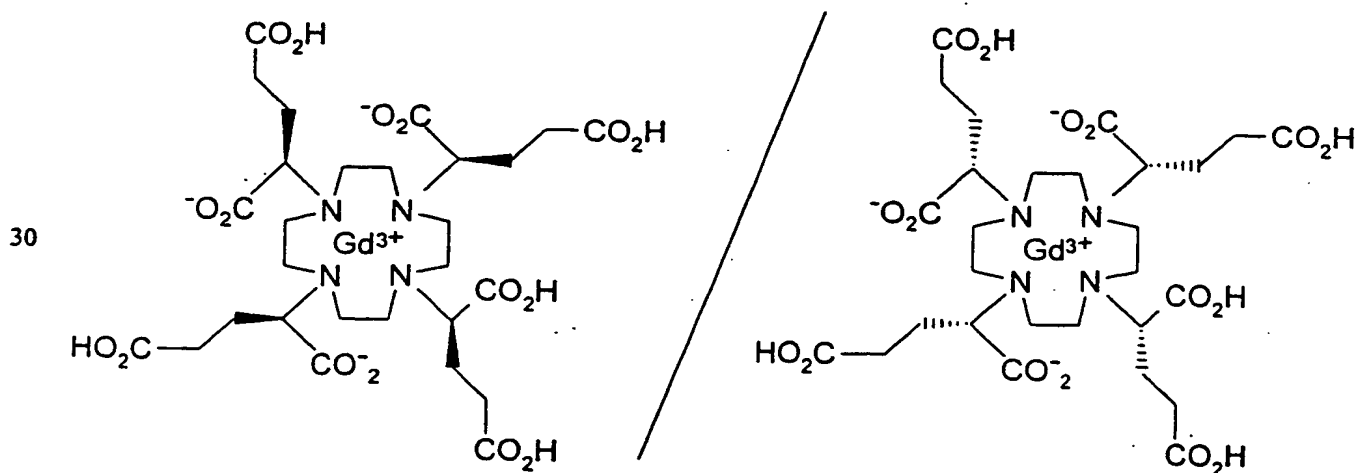
15 formées à l'issue de la synthèse classique, qui consiste à hydrolyser en milieu basique le produit obtenu par réaction du 2-bromoglutarate d'éthyle sur l'hétérocycle puis à effectuer sa complexation par action de $GdCl_3$ ou Gd_2O_3 .

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un

20 procédé comprenant les étapes consistant :

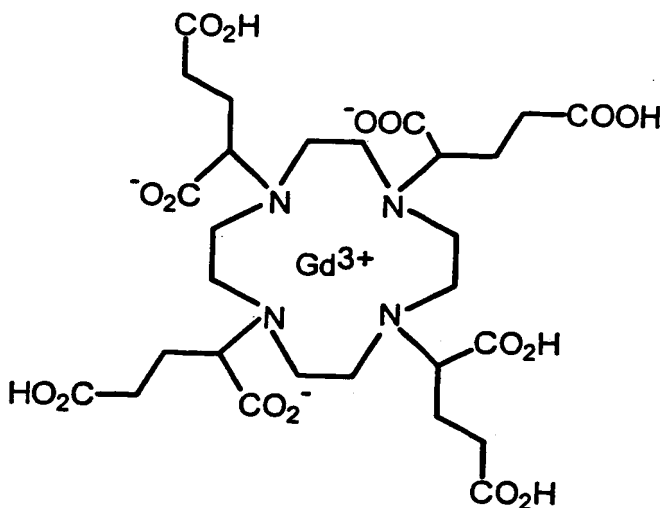
1 - à maintenir, à une température supérieure à $70^\circ C$, une solution aqueuse de pH compris entre 2 et 4,5, pendant quelques heures à quelques jours, du mélange des stéréoisomères du complexe de gadolinium de l'acide 1,4,7,10-(tetraazacyclododécane)1,4,7,10-tetra-(2-glutarique) de façon à obtenir le mélange

25 racémique d'octaacides de formule :



2 – à faire réagir sur ce mélange l'amine RNH_2 , R étant défini ci-dessus
 5 pour la formule III, avec un agent activant de la fonction acide.

Le mélange de départ des stéréoisomères du complexe de gadolinium
 de l'acide 1,4,7,10-(tétraazacyclododécane)-1,4,7,10-tetra(2-glutarique) de formule :



peut être simplement obtenu par mise en oeuvre d'un procédé comprenant les
 étapes consistant à :

- faire réagir du 1,4,7,10-tétraazacyclododécane avec un composé de formule $\text{R'OOC-CHX(CH}_2)_2\text{-COOR'}$ dans lequel R' est un atome d'hydrogène ou ($\text{C}_1\text{-C}_3$)alkyle et X représente un groupe partant ;
- 25 - hydrolyser la fonction ester du composé résultant lorsque R' est différent de H, de façon conventionnelle ; et
- complexer le composé ainsi obtenu avec l'ion gadolinium.

A titre de groupe partant utilisable, on peut citer les groupes sulfonate,
 30 tosylate et triflate.

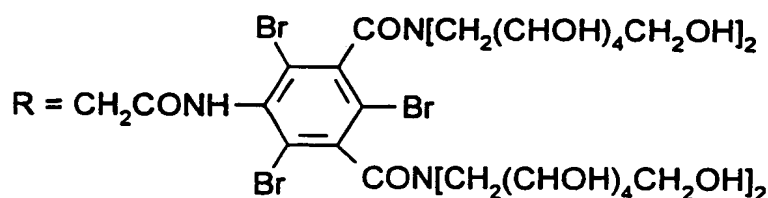
L'invention concerne aussi les compositions pour imagerie médicale par résonance magnétique nucléaire qui comprennent les composés racémiques de l'invention associés aux véhicules et additifs usuels. Les doses auxquelles ces produits de contraste seront administrés, dépendent de leur efficacité magnétique, de leur biodistribution, de leur voie d'administration, comme de la taille du sujet, de l'organe à observer et de la nature de la pathologie. Pour une administration intravasculaire, la concentration unitaire sera comprise entre 0,5 et 5 mM pour l'adulte, présenté en solution aqueuse.

Dans ce qui suit, on décrit des exemples de préparation des composés de l'invention.

Les produits isolés sont caractérisés par leurs temps de rétention (t_r) en chromatographie liquide haute performance (HPLC). Leurs masses moléculaires ont été déterminées par spectrométrie de masse (électrospray).

Exemple 1.

Composé de formule II dans lequel



A. Chelate de gadolinium de l'acide [1,4,7,10-tétraazacyclododécane] 1,4,7,10-tétra(2-glutarique) (mélange des 6 diastéréoisomères).

1.- Dans une solution de 25 g de 1,4,7,10-tétraazacyclododécane dans 280 ml d'acétonitrile, on introduit 30 g de carbonate de sodium puis 78 g de 2-bromoglutarate d'éthyle, préparé par exemple comme décrit dans Acta Chim. Acad. Sci. Hung 41(3) 331-6 (1964); le milieu est porté à sa température de reflux une journée au cours de laquelle on rajoute par deux fois 78 g du dérivé bromé avec 30 g de carbonate de sodium. On filtre le précipité après refroidissement et on lave la phase organique avec de l'eau avant de l'extraire par une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique. On extrait ensuite la phase aqueuse amenée vers pH 3-4 avec du toluène.

Le produit cherché est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec du chlorure de méthylène, éventuellement en mélange avec de l'acétone.

2.- Hydrolyse des fonctions ester:

On introduit 46 g de l'octaester en solution dans 52 ml l'éthanol and 350 ml d'eau dans lesquels on a ajouté 50 g de NaOH, en perles.

Après deux jours sous agitation à 80°C, on introduit dans la solution refroidie 500 ml de résine échangeuse cationique sous forme acide faible pour neutraliser puis après séparation de la phase solide, 500 ml de résine échangeuse anionique sous forme de base forte. La résine est séparée et introduite dans 500 ml de solution aqueuse et d'acide acétique 6N; le produit final, passé en solution, est isolé sous forme d'une poudre par évaporation sous vide du solvant.

HPLC: colonne 25 cm x 4,6 mm de silica gel Nucleosil® C18 - 100-5 µm.

Eluant: H₂SO₄ aqueux (0,1%) pendant 10 minutes puis avec 0 à 10% (V/V) de CH₃CN en 10 minutes: d = 1 ml/min; T = 25°C;

t_r = 5,4; 8,7; 10,2; 14 minutes (isomères)

(CH₃COOH - t_r = 4,5 minutes).

3.- Complexation:

Par l'oxyde de gadolinium: dans 30 ml d'une solution à un pH de 5,5 à 6 g de 2 g de l'octaacide précédent, on introduit 0,47 g d'oxyde de gadolinium et on maintient le mélange à 80°C pendant 3 heures, au cours desquelles on ajuste le pH si nécessaire. Le milieu est filtré et concentré au tiers puis versé dans 100 ml d'éthanol. Le précipité formé peut être purifié par traitement avec une résine basique faible avant une autre précipitation dans l'éthanol.

Par le chlorure de gadolinium: on amène à pH 6,5 par addition de NaOH aqueux (1N), le mélange de 6,5 g de l'octaacide et 3,5 g de GdCl₃ · 6 H₂O dans 130 ml d'eau, et on le porte à 60°C durant 2 heures au cours desquelles le pH est maintenu à 6,5 par addition au total de 21 ml de NaOH aqueux 1N. Après quelques heures à température ambiante, on concentre jusqu'à 25 ml et on précipite le produit final dans 250 ml de C₂H₅OH avant de le purifier.

HPLC: colonne Symetry® - RP 18 - 5 µm d = 25 cm x 4 mm (Waters®)

détecteur UV à 200 nm

phase mobile: H₂SO₄ aqueux 0,037 N avec gradient de CH₃CN (de 0% à 20% en 60 minutes); débit 1 ml/min

paire d'isomères (a) (30%)* t_r = 28-32 minutes

paire d'isomères (b) (65%)* t_r = 32-36 minutes

paire d'isomères (c) (5%)* t_r = 37-41 minutes

5 * pourcentage dans le mélange exprimé en rapport des surfaces sous la courbe.

B. Isomérisation du mélange précédent:

On acidifie par addition de HCl (1N) jusqu'à pH 3 une solution de 10 g du mélange précédent dans 100 ml d'eau à l'ébullition. Après 42 heures d'agitation à cette température, la solution est concentrée sous pression réduite jusqu'à un
10 volume de 10 ml et laissée revenir à température ambiante. On isole par filtration 6 g de produit final précipité qui contient une trace d'isomères (b). Il peut être purifié par recristallisation dans l'eau.

Si l'on chauffe à 80°C seulement, il reste encore 30% de la paire (b) après 150 heures de chauffage et 10% après 400 heures.

15

C. Amidification:

On dissout dans 8 ml d'eau 0,46 g de la paire d'isomères obtenue précédemment et 2 g du N,N'-[bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)2,4,6-tribromo 5-glycylamino isophthalimide (composé IId de WO 97/01359) et on verse dans le
20 milieu une solution aqueuse de NaOH 6N jusqu'à pH 6 avant d'introduire, à 40°C, 0,48 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)3-éthylcarbodiimide. Le milieu est maintenu pendant 2 heures à 40°C, sous agitation, en introduisant, de temps en temps, une solution aqueuse de HCl N pour que le pH ne dépasse pas 7.

Après retour à température ambiante, la solution est versée dans 100 ml
25 d'éthanol et le précipité formé est isolé puis dissous dans 100 ml d'eau pour obtenir une solution qui est soumise à une ultrafiltration tangentielle sur une membrane de polyéthersulfone, dont le seuil de coupure est 1 Kdalton, dans une cellule Minisette® commercialisée par Filtron® USA.

Après lyophilisation, on isole 1,5 g du produit final sous forme de poudre
30 blanche.

HPLC: colonne Symetry® - RP 18 - 5 μ m de 25 cm x 4 mm (Waters®)
détect ur UV à 230 nm

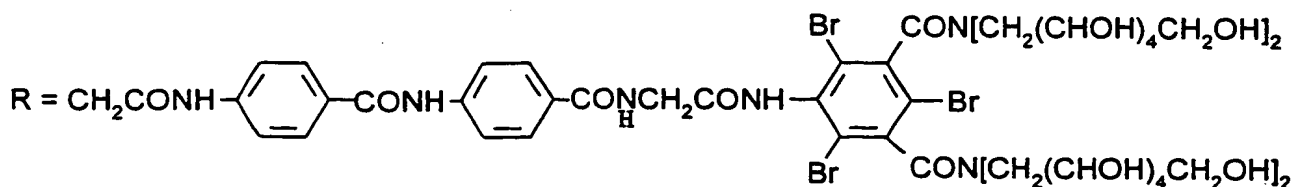
phase mobile: H_2SO_4 aqueux 0,037 N avec CH_3CN , gradient de 99/1 à 90/10 (V/V) en 25 minutes, débit 1 ml/minute),

$t_r = 16$ à 20 minutes (plusieurs pics).

5

Exemple 2.

Composé de formule II dans lequel



10

A. N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxylhexyl) 2,4,6-tribromo 5-(4-[4-(amino-acetamido)benzamido]benzoïque).

(a) Acide 4-[4-nitrobenzamido]benzoïque:

Peu à peu, on introduit 100 g de chlorure d'acide 4-nitrobenzoïque dans 74 g d'acide 4-aminobenzoïque et 360 ml de diméthylacétamide, en maintenant la température à moins de 25°C. Après 24 heures d'agitation, on ajoute à 10°C, 500 ml de chlorure de méthylène, pour précipiter le produit cherché. Après lavage à l'eau et séchage, on isole 145 g de produit.

15

(b) Acide 4-[4-aminobenzamido]benzoïque:

On soumet une suspension de 136 g d'acide précédent dans 1,8 litre d'eau dans laquelle on a ajouté 240 ml de solution aqueuse de NaOH 1N et 14 g de palladium sur charbon (10%) à une pression d'hydrogène de 0,6 MPa pendant 4 heures. Le pH de la suspension finale est alors amené vers 10 avant filtration sur Celite® pour éliminer le catalyseur. Le précipité formé lors de l'acidification du filtrat jusqu'à pH 5,3 est isolé et séché.

25

p = 106 g; F > 260°C.

(c) Acide 4-[4-(phtalimidoacétamido)benzamido]benzoïque:

On introduit dans une solution de 90 g d'acide phtalimidoacétique dans 400 ml de diméthylacétamide à 10°C, 32 ml de chlorure de thionyle goutte à goutte puis, après 3 heures d'agitation, 105 g de l'acide précédemment obtenu à une température inférieure à 20°C. Après 12 heures d'agitation, le milieu est versé dans 4 litres d'eau et le précipité isolé lavé à l'eau chaude.

30

Poids après séchage: 176 g; F > 260°C.

(d) Chlorure de l'acide précédent:

On introduit 2,5 ml de chlorure de thionyle dans 10 g de l'acide en suspension dans 50 ml de dioxane, et 1 ml de diméthylformamide et on maintient le mélange sous agitation à 50°C pendant 5 heures. Après addition d'un volume d'éther diisopropylique, on isole 10 g de précipité.

On peut aussi mettre l'acide en suspension dans le toluène avec du chlorure de tricaprylméthylammonium comme catalyseur.

(e) N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl) 2,4,6-tribromo 5-(4-[4-(phtalimidoacétamido)benzamido]benzoylglycylamino)isophtalamide:

Une solution de 2,25 g de chlorure d'acide avec 5 g de N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)2,4,6-tribromo 5-(glycylamino)isophtalamide et 0,7 ml de triéthylamine dans 25 ml de N-méthylpyrrolidone est maintenue 12 heures sous agitation; on sépare alors le précipité de $(C_2H_5)_3N$, HCl par filtration.

(f) Hydrazinolyse:

On introduit une solution de 1,4 équivalent d'hydrate d'hydrazine dans 6 ml d'eau dans la solution précédente de phtalimide à 70°C. Après 2 heures d'agitation à 90°C, le mélange refroidi est versé dans 125 ml d'éthanol. On isole 9 g de précipité d'où le phtalylhydrazide est séparé par précipitation d'une solution aqueuse à pH 2, avant une ultrafiltration à pH 6 sur membrane de polyamide pour éliminer les impuretés de faible masse. Le chlorhydrate final est ensuite isolé par lyophilisation. Rendement 50% à partir du chlorure d'acide.

HPLC: colonne 25 cm x 4 mm Lichrospher® 100 Å - C18 - 5 µm (Merck - DE).

Eluant: CH_3COOH dans H_2O (pH 3,3) et CH_3CN (90/10 (V/V)); débit 1 ml/min;

$t_r = 22-24-27$ minutes (3 pics).

B. On dissout dans 12,4 ml d'eau, 0,28 g du complexe obtenu à l'étape (B) de l'exemple précédent et 2 g du chlorhydrate obtenu à l'étape précédente (A), et on amène le pH de la solution à 6 par addition de NaOH aqueux N avant d'ajouter 10 ml d'une solution dans le dioxane de 0,2 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,024 g d'hydroxybenzotriazole.

La solution est alors agitée pendant 4 heures à température ambiante en maintenant son pH vers 6, avant d'être versée dans 100 ml d'éthanol. Le précipité formé est dissous dans 100 ml d'eau et la solution ultrafiltrée sur une membrane de polyéthersulfone de seuil de coupure 30 Kdaltons.

5 Après élimination du solvant, on obtient 1,3 g du produit cherché sous forme d'une poudre blanche.

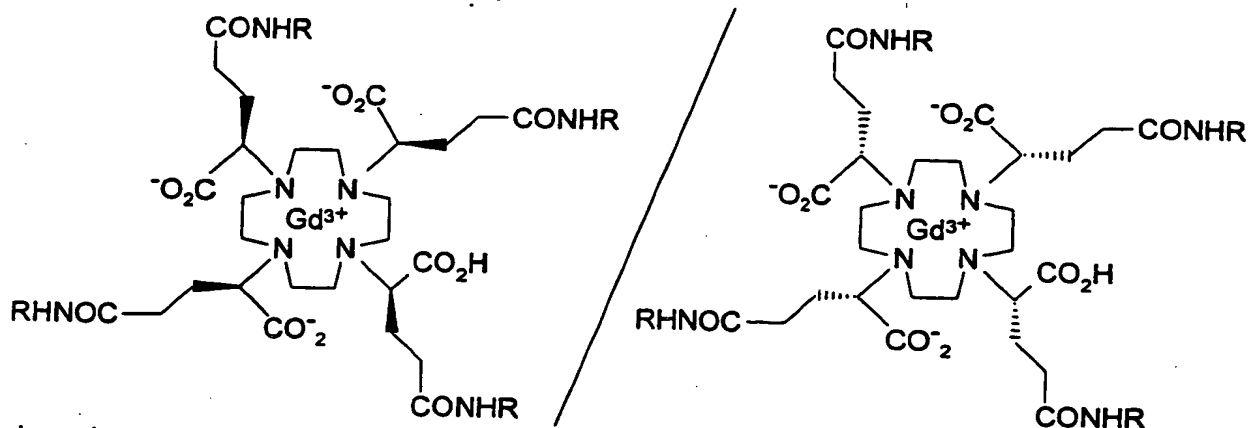
HPLC: colonne 25 cm x 6 mm Zorbax® - 300 5B - C18 - 5 µm (Hewlett Packard)
détecteur UV 290 nm

10 éluant: $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ aqueux (0,005 M) avec un gradient de CH_3CN (90/10 à 82/18)
(V/V en 60 minutes); débit 1 ml/min;

$t_r = 30$ à 40 minutes (plusieurs pics).

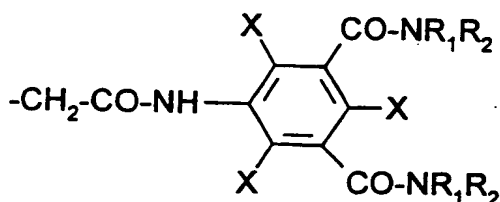
Revendications

1. Composé racémique de formule



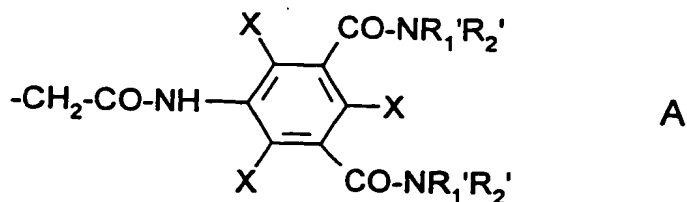
dans laquelle R représente un groupe phényle ou alkyle en (C₁-C₈) , substitués ou interrompus par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes phényle, alkyle, oxy, amino ou amido, substitués ou non par alkyle, les groupes phényles pouvant être aussi substitués par OH, Br, Cl, I, (C₁-C₈)alkyle, (C₁-C₈)alkylèneoxy, NO₂, NR_xR_y, NR_xCOR_y, CONR_xR_y, COOR_x, R_x et R_y étant (C₁-C₈)alkyle ou H et les groupes alkyle, linéaires ou ramifiés ou cycliques, pouvant être hydroxylés, ainsi que les sels de ces acides avec une base minérale ou organique, physiologiquement acceptable.

2. Composé racémique selon la revendication 1, pour lequel R est un groupe de formule



dans laquelle

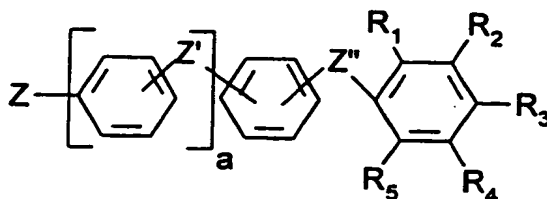
X est Br ou I; R₁ est H, (C₁-C₃)alkyle ou (C₂-C₈)mono- ou polyhydroxyalkyle et R₂ est (C₂-C₈)mono- ou polyhydroxyalkyle, ou bien R₁ est H et R₂ est un groupe de formule



X étant tel que défini ci-dessus et R'_1 , R'_2 prenant l'une quelconque des significations données pour R_1 , R_2 , à l'exclusion de A, étant entendu que $-\text{CO-NR}_1\text{R}_2$ ou $-\text{CO-NR}'_1\text{R}'_2$ comportent au moins deux groupes hydroxyles, et ses sels avec une

base minérale ou organique physiologiquement acceptable.

3. Composé racémique selon la revendication 1, pour lequel R est un groupe de formule



dans lequel a est 1 ou 2

Z est une liaison, CH_2 , CH_2CONH ou $(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}$

Z' est une liaison, O, S, NQ, CH_2 , CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ ou CO-NQ- CH_2 -CONQ

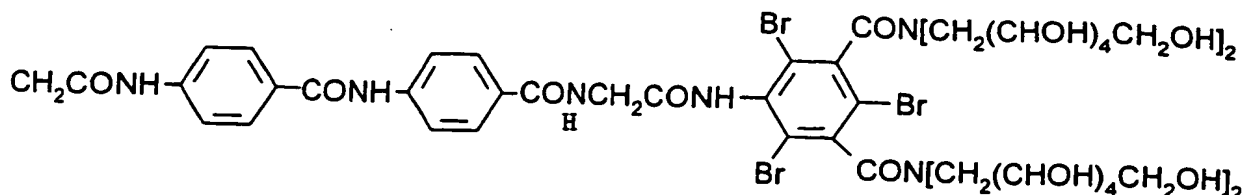
Z'' est CO-NQ, NQ-CO ou CO-NQ- CH_2 -CO-NQ, NQ-CO- CH_2 -NQ-CO

avec Q est H ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, éventuellement hydroxylé

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi H, Br, Cl, I, CO-NQ $_1$ Q $_2$ ou N(Q $_1$)-CO-Q $_2$ et Q $_1$ et Q $_2$, identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkyl}$, éventuellement hydroxylés, éventuellement interrompus par un atome d'oxygène, de telle sorte que Q $_1$ et Q $_2$ comportent à eux deux de 4 à 10 groupes OH,

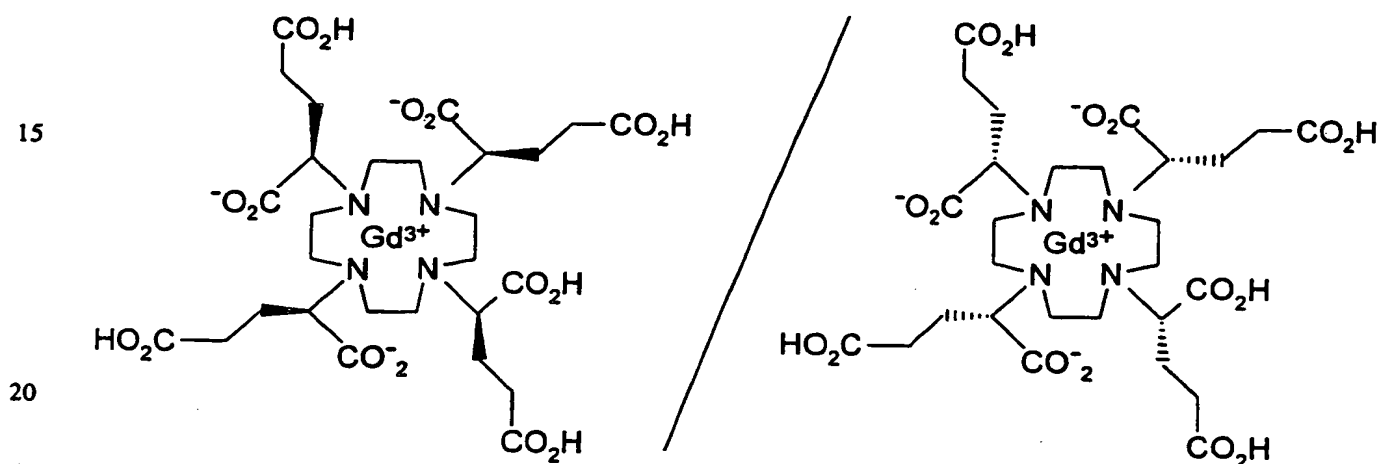
étant entendu qu'au moins 1, et au plus 2 groupes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , sont des groupes amides.

4. Composé racémique selon la revendication 3 dans lequel R est un groupe de formule



5. Procédé de préparation d'un composé racémique selon l'une des revendications 1 à 4 qui consiste:

1- à maintenir, à une température supérieure à 70°C, une solution aqueuse de pH compris entre 2 et 4,5, pendant quelques heures à quelques jours, du mélange des stéréoisomères du complexe de gadolinium de l'acide 1,4,7,10-(tetraazacyclododécane)1,4,7,10-tetra-(2-glutarique), de façon à obtenir le mélange racémique d'octaacides de formule



2- à faire réagir sur ce mélange l'amine RNH₂, R étant défini comme dans les revendications 1 à 4, avec un agent activant de la fonction acide.

6. Procédé selon la revendication 5 dans lequel on maintient à sa température d'ébullition la solution d'octaacide complexée pendant 35 à 45 heures à pH 3.

7. Produit de contraste pour imagerie médicale caractérisé en ce qu'il comprend un composé racémique selon l'une des revendications 1 à 4 avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

